

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 中 村 英 夫

主論文 1 編

p53 promotes cardiac dysfunction in diabetic mellitus due to excessive mitochondrial respiration-mediated ROS generation and lipid accumulation.

Circulation: Heart Failure 5;106-115, 2012

審 査 結 果 の 要 旨

糖尿病患者の主要死因の一つとなる糖尿病性心筋症では、ミトコンドリアのエネルギー代謝異常が観察される。一方、申請者の所属研究グループでは、癌抑制遺伝子 p53 がミトコンドリア呼吸鎖の構成蛋白である SCO2 (Synthesis of Cytochrome C Oxidase 2) の発現を介してミトコンドリア呼吸能を制御していることをいち早く明らかにしてきた。こうした先行研究を受け、当該研究において申請者らは糖尿病性心筋症における p53 の役割の解明を試みた。

申請者らはまず、野生型 p53 (+/+) マウスと p53 欠損 (-/-) マウスの両者にストレプトゾトシン (STZ) を投与していずれも I 型糖尿病を発症させ、その心所見を解析した。その結果、野生型マウスでは経時的に心筋に p53 の発現が増加して心機能が低下するのに対し、p53 欠損 (-/-) マウスでは、心機能の低下はわずかにとどまることを見出した。この実験系を用いて以下の検討を進めた。

STZ 投与後 4 週の心筋を解析したところ、心筋細胞の形態、炎症細胞の浸潤、線維化の程度、そして微小血管数は、p53 の遺伝子型に関して差を認めなかった。他方、活性酸素による障害や脂肪酸の蓄積については、p53 (+/+) マウスで増加していたが、p53 (-/-) マウスでは増加していなかった。また、p53 (+/+) 糖尿病マウスでは、心筋のミトコンドリア呼吸能が亢進するのに対し、p53 (-/-) 糖尿病マウスでは亢進を認めなかった。加えて、p53 (+/+) マウスでは、ミトコンドリア呼吸鎖の complex IV の活性が有意に亢進しており、p53 (-/-) マウスでは complex IV 活性の亢進を認めず、この両者に明らかな相違が観察された。

糖尿病心においてミトコンドリア呼吸鎖 complex IV の活性上昇する理由として、申請者らはその構成分子の一つである SCO2 の関与を想定して、引き続き検討を進めた。その結果、p53 (+/+) 糖尿病心では SCO2 蛋白の発現が増加するが、p53 (-/-) 糖尿病心では増加しないことを見出した。また培養心筋細胞に SCO2 を過剰発現させ培養すると、脂肪酸の代謝および取り込みとミトコンドリアでの活性酸素産生が増加することも確認した。このことから、申請者らは SCO2 は脂肪酸代謝、取り込み、そして活性酸素産生に大きな役割を果たしているものと考察している。

SCO2 欠損 (-/-) マウスは胎生致死であるため、申請者らは引き続いて SCO2 ヘテロ接合 (+/-) マウスを用いて SCO2 の役割を検討した。組織学的検索、ミトコンドリア呼吸評価、そして心機能評価いずれにおいても SCO2 (+/-) I 型糖尿病マウスは p53 (-/-) I 型糖尿病マウスと同様の表現型を示した。加えて、II 型糖尿病のモデルである db/db マウスにおいても、STZ による I 型糖尿病モデルで認められた p53 および SCO2 の発現、組織学的変化、ミトコンドリア呼吸能の変化、そして心機能障害が出現しすることを確認した。すなわち糖尿病において誘導される p53 および SCO2 は、ミトコンドリア呼吸能と脂肪酸代謝を亢進させ、活性酸素を増加させることがここに示され、p53/SCO2 シグナルが糖尿病性心筋症の代謝異常に重要な役割を果たしていることが明らかにされた。

以上が本論文の要旨であるが、糖尿病における心筋障害発症メカニズムについての新知見を解明し、あらたな治療標的シグナル経路を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 26 年 9 月 18 日

審査委員 教授 八木田 和 弘 ㊞

審査委員 教授 田 代 啓 ㊞

審査委員 教授 奥 田 司 ㊞